

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 7 月 2 3 日
Date of Application:

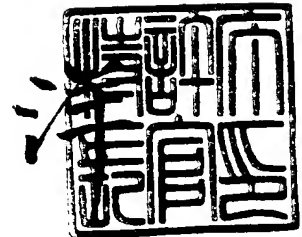
願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 1 3 8 9 8
Application Number:
[T. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 1 3 8 9 8]

願 人 三 共 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 4 年 1 2 月 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 0 1 3 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 2002207SQ

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

 【氏名】 吉田 大志

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内

 【氏名】 奥野 晃

【特許出願人】

 【識別番号】 000001856

 【氏名又は名称】 三共株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100081400

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 大野 彰夫

【選任した代理人】

 【識別番号】 100092716

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄

【選任した代理人】

 【識別番号】 100115750

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 矢口 敏昭

【選任した代理人】

 【識別番号】 100119622

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 金原 玲子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010216

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704937

【包括委任状番号】 9704935

【包括委任状番号】 0113519

【包括委任状番号】 0113520

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 糖尿病の発症予防薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、糖尿病の発症予防薬。

【請求項 2】

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、耐糖能不全の治療薬又は予防薬。

【請求項 3】

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、耐糖能不全の治療薬。

【請求項 4】

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、糖尿病発症の前段階的症状としての耐糖能不全の治療薬又は予防薬。

【請求項 5】

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、動脈硬化症の予防薬。

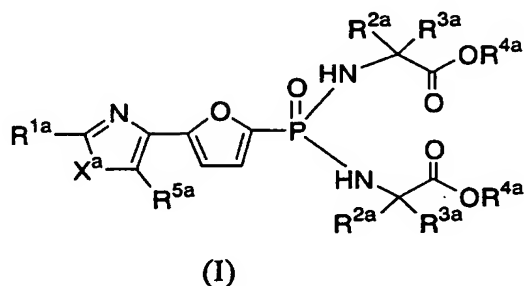
【請求項 6】

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、高脂血症の予防薬。

【請求項 7】

FBPase阻害剤が、一般式(I)

【化 1】



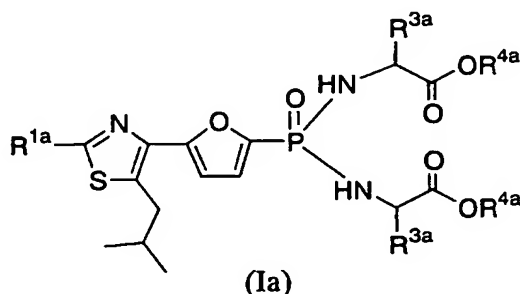
[式中、X^aは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、R^{1a}は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、R^{2a}及びR^{3a}は同一若しくは異なって、水素原子又

はC1-4アルキル基を示し、R^{4a}はC1-4アルキル基を示し、R^{5a}は水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルチオ基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項1乃至6に記載の治療薬又は予防薬。

【請求項8】

FBPase阻害剤が[§]、一般式(Ia)

【化2】

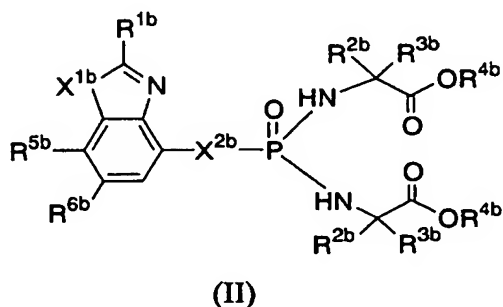


[式中、R^{1a}はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されている）を示し、R^{3a}は水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R^{4a}はC1-4アルキル基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項1乃至6に記載の治療薬又は予防薬。

【請求項9】

FBPase阻害剤が[§]、一般式(II)

【化3】



[式中、X^{1b}は酸素原子又は硫黄原子を示し、X^{2b}はC1-4アルキレン基、C1-4オキシアリレン基(但し、リン原子には炭素原子が結合する)又はC1-4チオアルキ

レン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、 R^{1b} は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、 R^{2b} 及び R^{3b} は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、 R^{4b} はC1-4アルキル基を示し、 R^{5b} 及び R^{6b} は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示す。】を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項1乃至6に記載の治療薬又は予防薬。

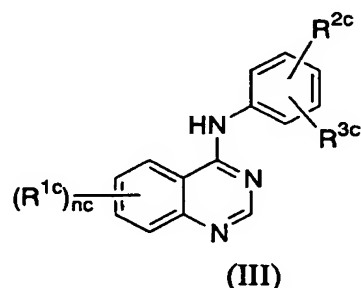
【請求項10】

FBPase阻害剤が、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、若しくは2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール又はその薬理上許容される塩である、請求項1乃至6に記載の治療薬又は予防薬。

【請求項11】

FBPase阻害剤が、一般式(III)

【化4】



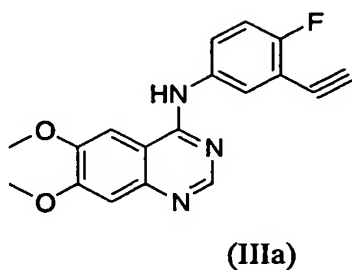
〔式中、 R^{1c} はC1-4アルコキシ基を示し、 R^{2c} 及び R^{3c} は同一若しくは異なって、エチニル基、水素原子又はハロゲン原子を示し、 n^c は1乃至3の整数を示す。〕を有

する化合物又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 6 に記載の治療薬又は予防薬。

【請求項 1 2】

FBPase阻害剤が、下記式(IIIa)で表される、

【化 5】

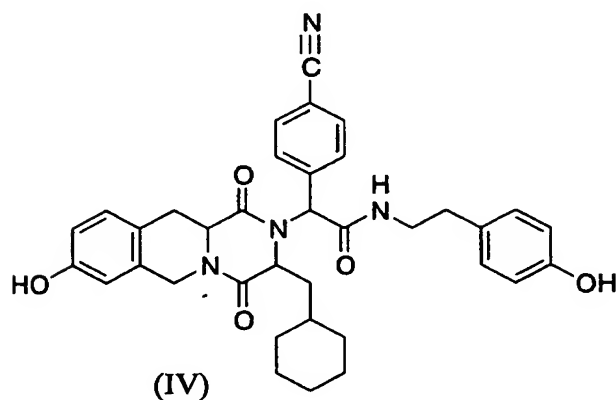


(6,7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イル)-(3-エチニル-4-フルオロ-フェニル)-アミン又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 1 に記載の治療薬又は予防薬。

【請求項 1 3】

FBPase阻害剤が下記式(IV)で表される

【化 6】



2-(4-シアノフェニル)-2-[(3S, 11aS)-3-シクロヘキシルメチル-8-ヒドロキシ-1,4-ジオキソ-1,2,3,4,6,11,11a-オクタヒドロピラジノ[1,2-b]イソキノリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 乃至 6 に記載の治療薬又は予防薬。

【請求項 1 4】

FBPase阻害剤を有効成分として含有する糖尿病の予防のための組成物。

【請求項 1 5】

糖尿病の予防のための医薬を製造するためのFBPase阻害剤の使用。

【請求項 1 6】

FBPase阻害剤の薬理的な有効量を温血動物に投与する糖尿病の予防方法。

【発明の詳細な説明】**【 0 0 0 1】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、フルクトース 1,6-ビスホスファターゼ(FBPase)阻害剤を含有する糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、動脈硬化症、大血管障害等の予防薬(好適には糖尿病の予防薬である。)に関する。

【 0 0 0 2】

また、本発明は、FBPase阻害剤を含有する耐糖能不全(IGT:impaired glucose tolerance)の治療薬又は予防薬に関する。

【 0 0 0 3】

更に、本発明は、FBPase阻害剤を有効成分として含有する上記疾病の予防のための組成物、上記疾病の予防のための医薬を製造するためのFBPase阻害剤の使用又は、FBPase阻害剤の薬理的な有効量を温血動物(好適には人間である。)に投与する上記疾病の予防方法に関する。

【 0 0 0 4】**【従来の技術】**

糖尿病の患者数は1999年の段階で、日本国内に約690万人、世界においては約1.5億人とも言われ、さらに年々増加の傾向を示しており、その治療法の開発は重要な課題となっている。

【 0 0 0 5】

従来、糖尿病の治療にはインスリン療法などのいくつかの薬剤治療法が行われているが、米国においては糖尿病治療が経済や医療に与える直接、間接的なコストが年間10兆円を超えるに至り、その高額化が新たな問題となってきた。

【 0 0 0 6 】

近年、米国における大規模な臨床試験(Diabetes Prevention Program)により、治療よりも安価に対処できる糖尿病予防の重要性が指摘されてきた。実際、その臨床試験の結果によって、運動療法及びメトフォルミン療法の糖尿病予防における有効性が示されたが、同時に、メトフォルミン療法群の約80%に副作用として下痢等の消化器症状が見られた(例えば、非特許文献1参照。)。さらに、メトフォルミンには稀ではあるものの乳酸アシドーシスという副作用もあり、肝臓や腎臓に問題のある患者にはなかなか投与しにくい事も知られている。運動療法にしても、長期間の継続は、精神的、時間的に困難であるという事から、現在、安全かつ長期間容易に継続できる糖尿病発症の予防手段が求められている。

【 0 0 0 7 】

一方、糖尿病予防の観点から、糖尿病のリスクファクターの検討もなされている。中でも、IGTは、食後の血糖値が健常人に比べて著しい高値を示す疾患であり、将来、高い確率で糖尿病に進展することが知られる。のみならず、最近の研究によれば、高インスリン血症を伴うIGTが頸動脈内中膜複合体の肥厚、虚血性心電図変化、血管れん縮性狭心症など動脈硬化初期病変と関連する事が指摘され、IGT状態から糖尿病への進展予防に加えて、IGT自体の治療の重要性も高まっている。

【 0 0 0 8 】

また、現在FBPase阻害剤として知られている化合物はいくつか存在するが、FBPase阻害剤が糖尿病の予防薬、IGTの予防又は治療薬として有用であることはまったく知られていない(例えば、特許文献1、2及び非特許文献2参照。)。

【 0 0 0 9 】

【特許文献1】

国際公開第01/47935号公報

【 0 0 1 0 】

【特許文献2】

国際公開第99/47549号公報

【 0 0 1 1 】

【非特許文献 1】

「ザ ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン (The New England Journal of Medicine)」(英国)2002年、第346巻、p.393-403

【0012】**【非特許文献 2】**

「バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ(Bio organic & Medicinal Chemistry Letters)」(オランダ)2001年、第11巻、p.17-21

【0013】**【発明が解決しようとする課題】**

糖尿病は高血糖を主な症状とする慢性代謝疾患の一つであり、例えば、末梢神経障害、自立神経障害、糖尿病性網膜症、白内障、失明、糖尿病性腎症、腎不全、脳梗塞、心筋梗塞、狭心症、心疾患、糖尿病性壊疽、感染症といった多くの疾患を引き起こすリスクファクターとなる。また、高脂血症は糖尿病患者に多く見られる症状であり、糖尿病との関連が強く示唆され、例えば、脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの大血管障害の危険因子として重要である。従って、糖尿病を予防することは、神経障害、網膜症、白内障、微小血管障害、動脈硬化症、腎症などといった糖尿病性合併症のみならず、高脂血症を危険因子とする大血管障害をも予防することにもつながり、その重要性はきわめて高いものである。

【0014】

そこで、本発明者らは、安全で長期間容易に継続できる糖尿病等の発症予防薬の開発を目的として鋭意研究を行い、FBPase阻害剤を含有する薬剤が優れた糖尿病等の発症予防効果を有し、かつ安全性も高いことを見出し、発明を完成した。

【0015】

また、FBPase阻害剤を含有する薬剤は、糖尿病発症の前段階症状の一つである IGT の改善に優れた効果を有することを併せて見出し、発明を完成した。

【0016】

即ち、本発明は、安全で長期間容易に継続できる糖尿病、糖尿病合併症、高脂

血症、動脈硬化症、大血管障害等の予防薬及びIGTの治療薬としてFBPase阻害剤を含有する薬剤を提供する。

【0017】

【課題を解決するための手段】

本発明は、

(1)

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する糖尿病の発症予防薬、

(2)

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、耐糖能不全の治療薬又は予防薬、

(3)

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、耐糖能不全の治療薬、

(4)

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、糖尿病発症の前段階的症状としての、耐糖能不全の治療薬又は予防薬、

(5)

FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、動脈硬化症の予防薬、

(6)

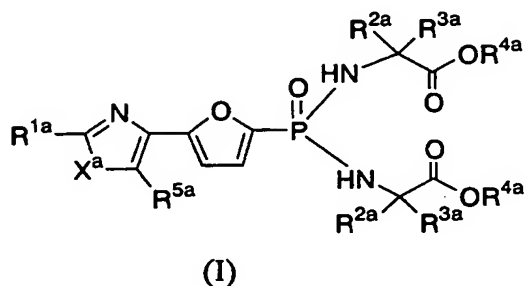
FBPase阻害剤を1種又は2種以上含有する、高脂血症の予防薬、

(7)

FBPase阻害剤が^s、一般式(I)

【0018】

【化7】



【0019】

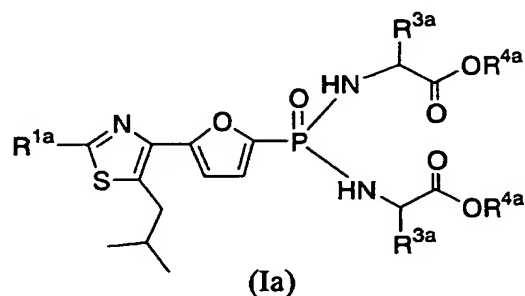
[式中、Xaは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、R^{1a}は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、R^{2a}及びR^{3a}は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R^{4a}はC1-4アルキル基を示し、R^{5a}は水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルチオ基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、(1)乃至(6)に記載の治療薬又は予防薬、

(8)

FBPase阻害剤が、一般式(Ia)

【0020】

【化8】



【0021】

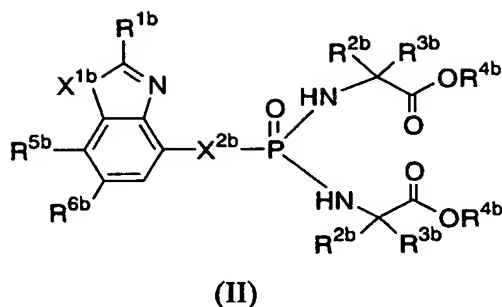
[式中、R^{1a}はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、R^{3a}は水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R^{4a}はC1-4アルキル基を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、(1)乃至(6)に記載の治療薬又は予防薬、

(9)

FBPase阻害剤が、一般式(II)

【0022】

【化9】



【0023】

[式中、X^{1b}は酸素原子又は硫黄原子を示し、X^{2b}はC1-4アルキレン基、C1-4オキシアリキレン基(但し、リン原子には炭素原子が結合する)又はC1-4チオアルキレン基(但し、リン原子には炭素原子が結合する)を示し、R^{1b}は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基(該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い)を示し、R^{2b}及びR^{3b}は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R^{4b}はC1-4アルキル基を示し、R^{5b}及びR^{6b}は同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基又はアミノ基(該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い)を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、(1)乃至(6)に記載の治療薬又は予防薬、

(10)

FBPase阻害剤が、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、若しくは2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール又はその薬理上許容される塩である、

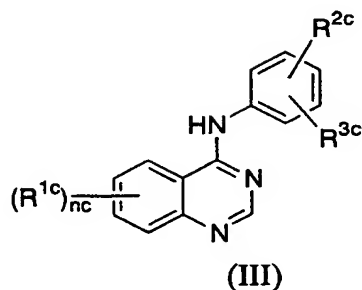
(1)乃至(6)に記載の治療薬又は予防薬、

(11)

FBPase阻害剤が、一般式(III)

【0024】

【化10】



【0025】

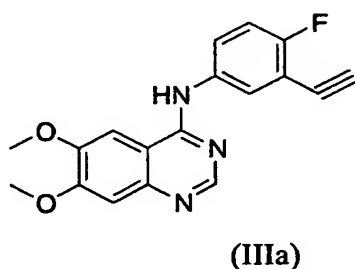
[式中、 R^{1c} はC1-4アルコキシ基を示し、 R^{2c} 及び R^{3c} は同一若しくは異なって、エチニル基、水素原子又はハロゲン原子を示し、 n^c は1乃至3の整数を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩である、(1)乃至(6)に記載の治療薬又は予防薬、

(12)

FBPase阻害剤が、下記式(IIIa)で表される、

【0026】

【化11】



【0027】

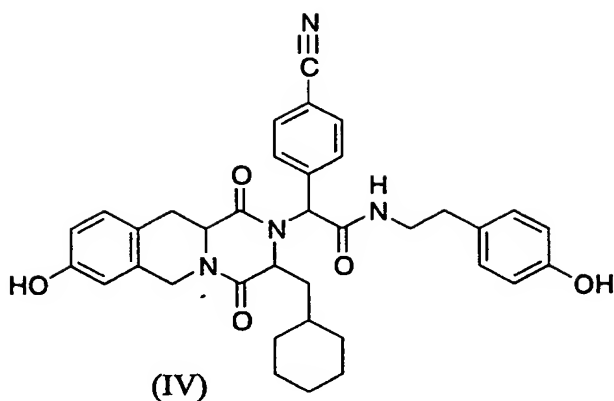
(6,7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イル)-(3-エチニル-4-フルオロ-フェニル)-アミン又はその薬理上許容される塩である、(11)に記載の治療薬又は予防薬、

(13)

FBPase阻害剤が下記式(IV)で表される、

【0028】

【化12】



【0029】

2-(4-シアノフェニル)-2-[(3S, 11aS)-3-シクロヘキシルメチル-8-ヒドロキシ-1, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4, 6, 11, 11a-オクタヒドロピラジノ[1, 2-b]イソキノリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド又はその薬理上許容される塩である、(1)乃至(6)に記載の治療薬又は予防薬、

(14)

FBPase阻害剤を有効成分として含有する糖尿病の予防のための組成物、

(15)

糖尿病の予防のための医薬を製造するためのFBPase阻害剤の使用、

(16)

FBPase阻害剤の薬理的な有効量を温血動物に投与する糖尿病の予防方法である

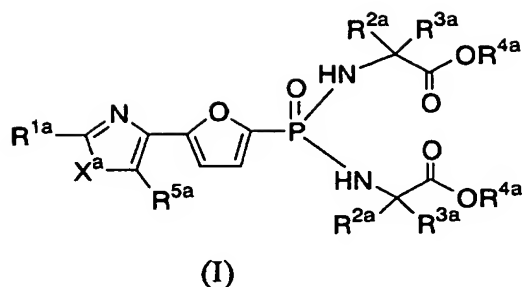
。

【0030】

本発明において「FBPase阻害剤」とは、FBPaseの作用を阻害する薬剤であれば特に限定はないが、例えば、一般式(I)

【0031】

【化13】

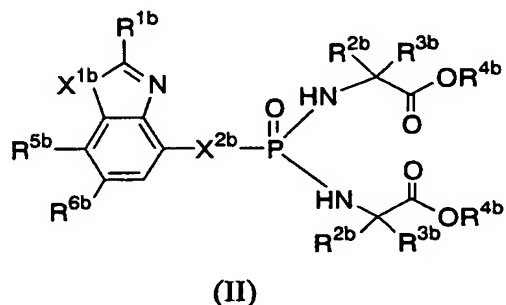


【0032】

[式中、X^aは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を示し、R^{1a}は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、R^{2a}及びR^{3a}は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R^{4a}はC1-4アルキル基を示し、R^{5a}は水素原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルキルチオ基を示す。] で表される化合物若しくはその薬理上許容される塩、一般式 (II)

【0033】

【化14】



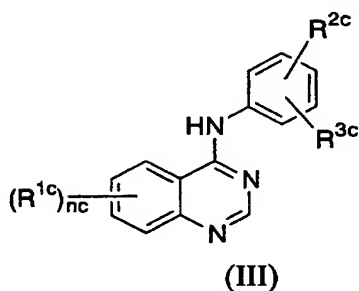
【0034】

[式中、X^{1b}は酸素原子又は硫黄原子を示し、X^{2b}はC1-4アルキレン基、C1-4オキシアリキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）又はC1-4チオアリキレン基（但し、リン原子には炭素原子が結合する）を示し、R^{1b}は水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていても良い）を示し、R^{2b}及びR^{3b}は同一若しくは異なって、水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R^{4b}はC1-4アルキル基を示し、R^{5b}及びR^{6b}は

同一若しくは異なって、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されている）を示す。）を有する化合物若しくはその薬理上許容される塩、一般式(III)

【0035】

【化15】

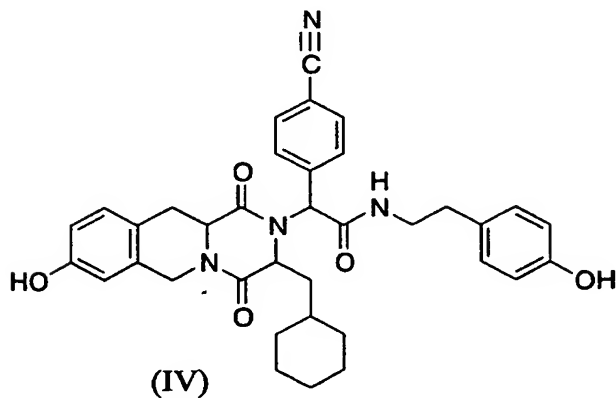


【0036】

[式中、R^{1c}はC1-4アルコキシ基を示し、R^{2c}及びR^{3c}は同一若しくは異なって、エチニル基、水素原子又はハロゲン原子を示し、n^cは1乃至3の整数を示す。]を有する化合物若しくはその薬理上許容される塩、又は下記式(IV)で表される

【0037】

【化16】



【0038】

2-(4-シアノフェニル)-2-[(3S, 11aS)-3-シクロヘキシルメチル-8-ヒドロキシ-1,

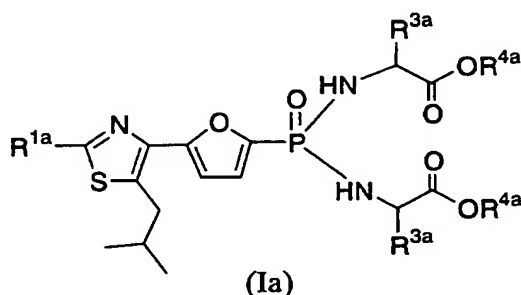
4-ジオキソ-1,2,3,4,6,11,11a-オクタヒドロピラジノ[1,2-b]イソキノリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド若しくはその薬理上許容される塩である。

【0039】

好適には一般式 (Ia)

【0040】

【化17】



【0041】

[式中、R^{1a}はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で1又は2個置換されていて
も良い）を示し、R^{3a}は水素原子又はC1-4アルキル基を示し、R^{4a}はC1-4アルキル
基を示す。]を有する化合物、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)
-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミ
ノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチ
ル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(
N,N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール
、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エ
チル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール又はその薬理上許容される塩である
。

【0042】

更に好適には、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシ
カルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-イソブ
チル-4-[2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホン

アミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール又はその薬理上許容される塩である。

一般式(I)、(Ia)、(II)で表される化合物、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(O-(2-ビス(N-(1-メチル-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール、及び2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-メチル-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール並びにその薬理上許容される塩は、国際公開第01/47935号公報に記載されており、製造することができる。

【0043】

一般式(III)で表される化合物、及び式(IIIa)で表される (6,7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イル)-(3-エチニル-4-フルオロ-フェニル)-アミン並びにその薬理上許容される塩は、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters) 11巻17-21頁2001年及び国際公開第01/47935号公報に記載されており、製造することができる。

【0044】

式(IV)で表される2-(4-シアノフェニル)-2-[(3S,11aS)-3-シクロヘキシルメチル-8-ヒドロキシ-1,4-ジオキソ-1,2,3,4,6,11,11a-オクタヒドロピラジノ[1,2-b]イソキノリン-2-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アセトアミド及びその薬理上許容される塩は、国際公開第99/47549号公報に記載されており、製造することができる。

【0045】

なお、2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾールは、L-アラニン、N,N'-[[5-[2-

アミノ-5-(2-メチルプロピル)-4-チアゾリル]-2-フラニル]ホスフィニリデン]ビス-, ジエチルエステルと記載されることもある。2-アミノ-5-プロピルチオ-4-[2-[5-(N,N'-(1-(S)エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾールは、L-アラニン,N,N'-[[5-[2-アミノ-5-プロピルスルファニル-4-チアゾリル]-2-フラニル]ホスフィニリデン]ビス-, ジエチルエステルと記載されることもある。

【0046】

本発明において、「C1-4アルキル基」とは、炭素数が1乃至4個の直鎖又は分枝状のアルキル基のことであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル又はtert-ブチル基を挙げることができ、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{2b}、R^{3b}及びR^{4b}において好適には、メチル基、エチル基又はイソブチル基である。

【0047】

本発明において、「C1-6アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分枝状のアルキル基のことであり、例えば、前記「C1-4アルキル基」の例として挙げた基又は、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル若しくは、2-エチルブチル基を挙げることができ、R^{1a}、R^{5a}、R^{1b}、R^{5b}及びR^{6b}において好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝状アルキル基である。

【0048】

「C1-6アルコキシ基」とは、前記「C1-6アルキル基」が酸素原子を介して結合する基のことであり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキシルオキシ基を挙げることができ、R^{5b}、R^{6b}及びR^{1c}において好適には炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝状アルコキシ基であり、特に好適にはメトキシ基で

ある。

【0049】

「C1-4アルキレン基」とは、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝状のアルキレン基のことであり、例えば、メチレン、メチルメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン又は3-メチルトリメチレン基を挙げることができ、X^{2b}において好適にはメチレン基である。

【0050】

「C1-4オキシアルキレン基」とは、前記「C1-4アルキレン基」の一端が酸素原子を介して結合する基のことであり、例えば、オキシメチレン、オキシメチルメチレン、オキシエチレン、オキシトリメチレン又はオキシテトラメチレン基を挙げることができ、X^{2b}において好適にはオキシエチレン基又はオキシメチレン基である。

【0051】

「C1-4チオアルキレン基」とは、前記「C1-4アルキレン基」の一端が硫黄原子を介して結合する基のことであり、例えば、チオメチレン、チオメチルメチレン又はチオエチレン基を挙げることができ、X^{2b}において好適にはチオエチレン基又はチオメチレン基である。

【0052】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、R^{1a}、R^{1b}、R^{5b}、R^{6b}、R^{2c}及びR^{3c}において好適には、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子であり、更に好適には臭素原子又は塩素原子である。

【0053】

「C1-4アルキルチオ基」とは、前記「C1-4アルキル基」が硫黄原子を介して結合する基のことであり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ又はtert-ブチルチオ基を挙げることができ、R^{5a}において好適にはn-プロピルチオ基である。

本発明において、X^a及びX^{1b}は同一又は異なって、好適には硫黄原子である。

【0054】

本発明において、 X^{2b} は好適には、C1-4オキシアルキレン基である。

【0055】

本発明において、 R^{1a} 及び R^{1b} は同一又は異なって、好適にはアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で置換されていてもよい）であり、更に好適にはアミノ基である。

【0056】

本発明において、 R^{2a} は好適には、水素原子である。

【0057】

本発明において、 R^{3a} 、 R^{2b} 及び R^{3b} は同一又は異なって、好適にはC1-4アルキル基である。

【0058】

本発明において、 R^{4a} 及び R^{4b} は同一又は異なって、好適にはメチル基又はエチル基である。

【0059】

本発明において、 R^{5a} は好適にはC1-6アルキル基又はC1-6アルキルチオ基であり、更に好適にはC1-4アルキル基又はC1-4アルキルチオ基である。

【0060】

本発明において、 R^{5b} 及び R^{6b} は同一又は異なって、好適にはC1-6アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-6アルキル基で置換されていてもよい）であり、更に好適にはC1-4アルキル基又はアミノ基（該アミノ基はC1-4アルキル基で置換されていてもよい）である。

【0061】

本発明において、 R^{1c} は好適には、メトキシ基である。

【0062】

本発明において、 R^{2c} 及び R^{3c} は同一又は異なって、好適にはエチニル基又はハロゲン原子であり、更に好適にはエチニル基、塩素原子又はフッ素原子である。

【0063】

本発明において、 n^c は好適には、1又は2である。

【0064】

本発明において「糖尿病」とは、糖尿病(Journal of Japan Diabetes Society)42巻5号385-404頁1999年に記載された疾患であり、例えば、1型糖尿病、2型糖尿病などが挙げられる。

【0065】

本発明において「糖尿病の発症予防」とは、糖尿病の発症を阻止又は遅延させることであり、糖尿病発症の前段階の症状（例えば、耐糖能不全）の改善により糖尿病の発症を阻止又は遅延させることも含まれる。糖尿病の指標としては、血糖値の上昇、中長期的な血糖値コントロールの指標である糖化ヘモグロビンの上昇の阻止又は遅延などが挙げられる。

【0066】

本発明において「IGT」とは、耐糖能不全のことであり、例えば食後の血糖値が健常人に比べて著しい高値となる疾患であり、将来、高い確率で糖尿病、動脈硬化症等に進展することが知られる。

【0067】

本発明のFBPase阻害剤は、常法に従って塩基性基を有する場合は酸付加塩にすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリールスルホン酸の塩；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸の塩；酢酸、フマル酸、酒石酸、蓚酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸のようなカルボン酸の塩を挙げることができる。好適にはハロゲン化水素酸の塩である。

【0068】

なお、本発明の医薬の有効成分であるFBPase阻害剤は、立体異性体及び／又は幾何異性体が存在することがあるが、その各々あるいはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

【0069】

更に、本発明の医薬の有効成分であるFBPase阻害剤は、水和物又は溶媒和物として存在することがあるが、その各々あるいはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

【0070】

更に、生体内において代謝されて、本発明の医薬の有効成分であるFBPase阻害剤に変換される化合物（例えばアミド誘導体のような、いわゆるプロドラッグ）もすべて本発明に包含される。

【0071】

【発明の実施の形態】

本発明のFBPase阻害剤、その薬理上許容される塩及びそのエステルは、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

【0072】

これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用する既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【0073】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂

肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第 4 級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【 0 0 7 4 】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

【 0 0 7 5 】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【 0 0 7 6 】

注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【 0 0 7 7 】

更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

【0078】

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは1～30重量%含まれる量とするのが適当である。

【0079】

その投与量は、症状、年齢、体重、投与方法および剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg、更に好ましくは0.1mg）であり、上限として2000mg（好ましくは200mg、更に好ましくは20mg）を1回ないし数回投与することができる。

【0080】

【実施例】

次に実施例及び製剤例をあげて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0081】

【実施例1】

2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール(化合物A)の投与による糖尿病の発症予防効果

糖尿病発症前の6週齢のGKラット(日本チャールスリバー)を使用し、化合物Aを0.04%、0.2%、1.0%(W/W、以下も同じ)の濃度で飼料(船橋農場(株)製ラット用飼料F2)に混ぜたものをそれぞれ一群4～6匹のラットに8週間自由摂食させて経口投与した(ラット1匹の一日の摂餌量は平均17.3g)。対照群には飼料のみを与えた。2週間おきに血液を採取し、その血糖値、血漿乳酸値、血漿トリグリセリド値を測定した。なお測定は、それぞれ、グルコローダーGXT(A&T社製)によるグルコースオキシダーゼ固定化電極による電位測定法、ラクテート試薬(Lactate Reagent、Sigma社製)を用いた吸光度測定法、ワコトリグリセリドEテストワコーによる吸光度測定法にて行った。投薬終了時、及び、休薬2週間後の採血

時にはDCA-2000（バイエルメディカル社製）にて糖化ヘモグロビン率も測定した。

。

【0082】

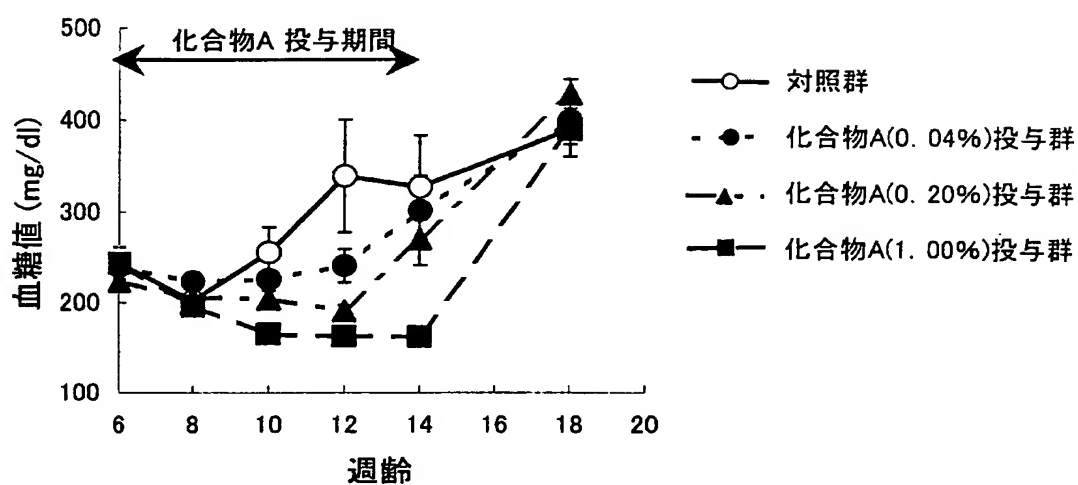
結果を以下の表1～4に示す。

【0083】

（表1）化合物A投与後の血糖値の変化

【0084】

【表1】

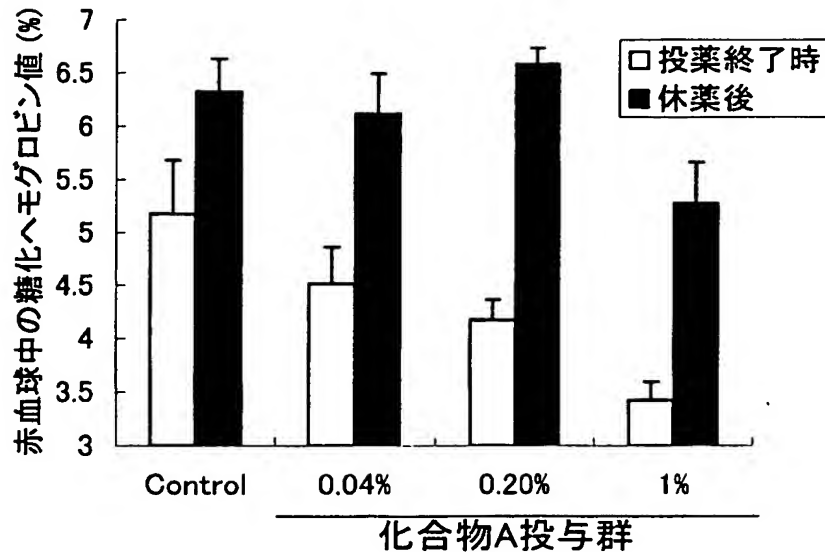


【0085】

（表2）化合物A投与後及び休薬後の赤血球中の糖化ヘモグロビン値

【0086】

【表 2】



【0087】

(表1)より、対照群では10週齢(投薬開始4週目)から血糖値が上昇し始め、12~14週齢(投薬開始6~8週目)には300mg/dl以上に達し、糖尿病が発症した状態となった。これに対し、化合物A投与群においては、血糖値の上昇が用量依存的に抑制された。更に化合物Aの投与を中止すると、抑制されていた血糖値が上昇し、対照群と同程度の高血糖になり、糖尿病を発症した。従って、化合物Aの投与により、明らかにGKラットの糖尿病発症が抑制されたことが示された。

【0088】

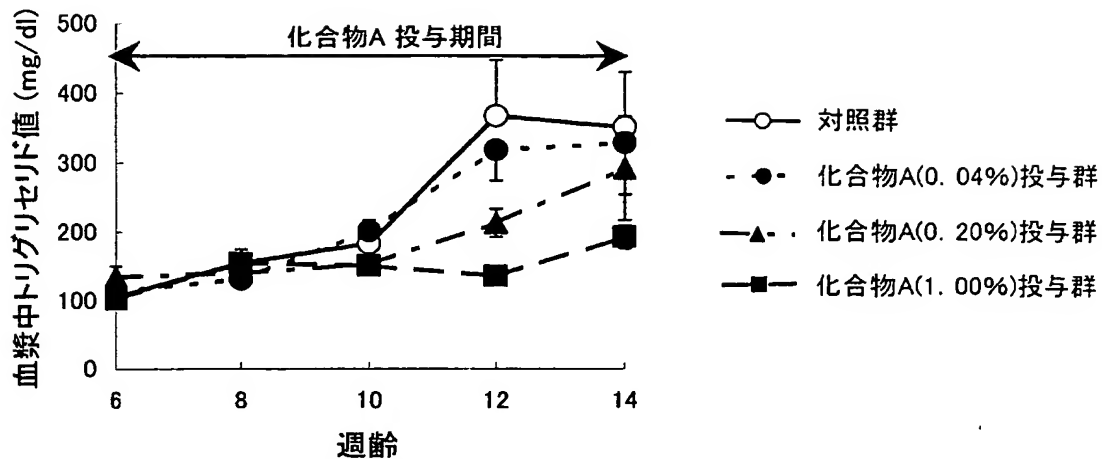
(表2)より、化合物Aの糖尿病発症抑制効果は、血糖コントロールの指標である糖化ヘモグロビンの値でも表されていた。すなわち、化合物A投与群の糖化ヘモグロビンの割合は、化合物Aの投与量依存的に減少し、糖尿病の発症が阻止されていることが示された。さらに、化合物Aを休薬すると、糖化ヘモグロビンの割合も同程度まで上昇した。従って、化合物Aの投与により十分、血糖値が抑制されていたことが示された。

【0089】

(表3) 化合物A投与後の血漿中トリグリセリド値の変化

【0090】

【表 3】



【0091】

本試験において、(表3)より、対照群においてはGKラットの糖尿病発症とともに高脂血症の指標の一つである血漿中トリグリセリド値の上昇が観察された。これに対し、化合物A投与群においては、血漿中トリグリセリド値が抑制あるいは阻止されることが示された。高脂血症はそれ自体が糖尿病のリスクファクターになるとともに、心疾患や脳卒中といった心血管系の疾患のリスクファクターであることも知られることから、表3の結果は、FBPase阻害剤が糖尿病発症を抑制するとともに、高脂血症に伴って生じる代謝性疾患や大血管障害のリスクファクターの解除にも有効であることを示した。

【0092】

一般に糖尿病患者は健常人に比べて肝臓における糖産生が亢進していることが知られている。肝臓における糖産生は糖新生とグリコーゲンの分解が関与し、糖尿病状態における肝臓中での糖産生の亢進は、糖新生が大きく寄与していると考えられる。糖新生はいくつかの律速酵素によって制御されており、これら律速酵素の一つであるFBPaseは肝臓および腎臓に局在し、糖新生に必須の酵素である。つまり、糖尿病と肝臓中のFBPase活性の間には密接な関係があると考えられる。従って、FBPase阻害剤を経口的に投与するとまず初めに門脈を通じ肝臓に高濃度に曝露されることから、FBPase阻害剤は肝臓における糖新生反応を強く抑制し、糖尿病発症に対して予防効果を示したと考えられる。さらに、今回の結果より

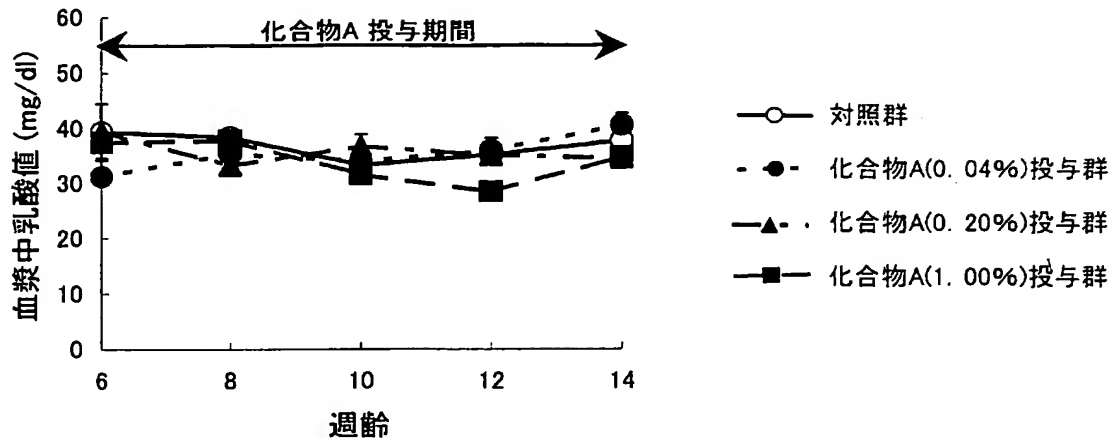
、高脂血症に伴って生じる代謝性疾患や大血管障害の抑制にもFBPase阻害剤が有効であることが示された。

【0093】

(表4) 化合物A投与後の血漿乳酸値の変化

【0094】

【表4】



【0095】

(表4)より、乳酸値は試験期間中はほぼ一定の値であり、対照群と化合物A投与群に差はなかった。化合物Aはメトフォルミンに見られるような乳酸を上昇させるような副作用を有さず、安全に使用できると考えられる。さらに、観察期間を通じて、どの群においても下痢を代表とする消化器症状は観察されなかった。従って、化合物Aは、メトフォルミンなどの持つ消化器に対する副作用はないものと考えられる。

【0096】

メトフォルミンの血糖降下作用の機序の一つには肝臓における糖新生抑制が報告されている[ダイアビーツ リサーチ アンド クリニカル プラクティス (Diabetes Research and Clinical Practice) 19巻11-17, 49-58頁1993年]。しかし、メトフォルミンの肝糖新生抑制のメカニズムは、糖新生基質の一つであるアラニンの肝臓内への取り込み抑制作用や、同じく糖新生基質であるピルビン酸の乳酸への還元作用とされており、そのため乳酸アシドーシスのような副作用

が生じると考えられている。さらに、メトフォルミンは消化器へ集積しやすい性質を持つため、消化器症状を来し易いと考えられる。以上の点でFBPase阻害剤とは作用機序が異なっていることから、メトフォルミンにみられる乳酸アシドーシスや消化器症状等の副作用は、化合物Aを代表とするFBPase阻害剤では生じないと考えられる。

【0097】

【実施例2】

2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール (化合物A) の投与による、糖尿病発症前段階の症状である耐糖能不全 (IGT) の改善効果

糖尿病発症前段階の症状である IGT を有する 6 週齢の GK ラット (日本チャールスリバー) あるいは ZDF ラット (日本チャールスリバー) を一晩絶食し、化合物 A を経口投与し、化合物 A 投与 1 時間後に 50% グルコース溶液を 2g/kg になるように経口投与する。グルコース投与 1 時間前、投与直前、投与 30、60、120、240 分後に尾静脈より血液を採取する。血糖値をグルコローダー GXT (A&T 社製) によるグルコースオキシダーゼ固定化電極による電位測定法にて行う。

【0098】

【実施例3】

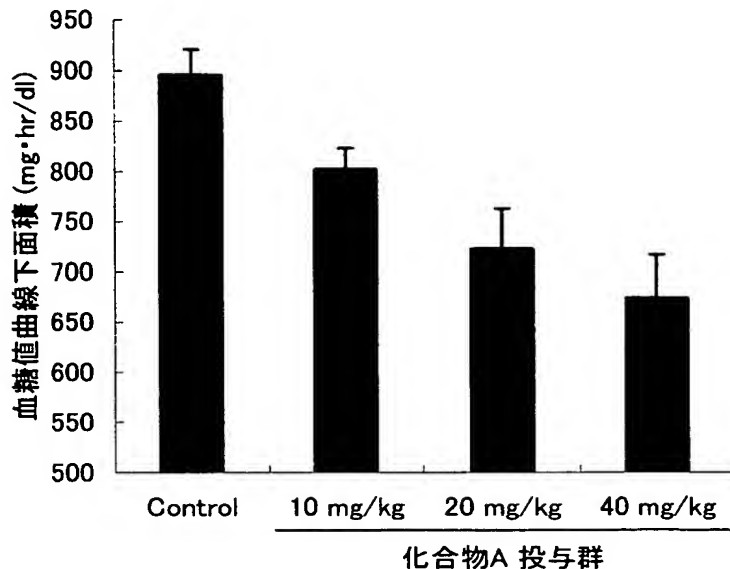
2-アミノ-5-イソブチル-4-[2-[5-(N,N'-ビス((S)-1-エトキシカルボニル)エチル)ホスホンアミド]フラニル]チアゾール (化合物A) の投与による耐糖能不全 (IGT) の改善効果

IGT である 6 週齢の GK ラット (日本チャールスリバー) を一晩絶食した後、化合物 A (10mg/kg、20mg/kg 又は 40mg/kg) を経口投与し、化合物 A 投与 1 時間後に 50% グルコース溶液 ((株) 大塚製薬工場製) を 2g/kg になるように経口投与した。対照群には 50% グルコース溶液のみを 2g/kg になるように経口投与した。グルコース投与直前、投与 0.5、1、2、4 時間後に尾静脈より血液を採取し、血糖値をグルコローダー GXT (A&T 社製) によるグルコースオキシダーゼ固定化電極による電位測定法にて測定した。横軸に化合物 A 投与後の時間、縦軸に各個体の血糖値をプロットし、各点を直線で結んで得られたグラフの曲線下面積を算出した。算出された血

糖値曲線下面積から、各群ごとに平均値及び標準誤差を算出し、表5に示す。

【0 0 9 9】

【表 5】



【0 1 0 0】

(表 5) より、化合物A投与群の血糖値曲線下面積は、化合物Aの投与量依存的に減少していることから、糖負荷後の血糖値の上昇が、化合物Aの投与により明らかに抑制されていることが分かる。従って、FBPase阻害剤である化合物AはIGTの治療薬、予防薬として有用である。

【0 1 0 1】

一般に、糖尿病状態の耐糖能不全を改善する場合、大きく分けて3つの形式が考えられる。具体的には、生体内の糖利用を促進する、生体から糖排出を促す、そして、肝臓における糖産生を抑制するという3つがそれにあたる。さらに、肝臓における糖産生は糖新生が関わっており、FBPase阻害剤は肝臓における糖新生をその律速酵素であるFBPaseを阻害する事で抑制すると考えられる。よって、FBPaseを阻害することで肝臓における糖産生が抑制され、結果としてIGTが改善されると考えられる。

【0 1 0 2】

【製剤例】

(1) カプセル剤

化合物A	10 mg
ラクトース	110 mg
コーン・スターチ	58 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	180 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、60メッシュの篩（メッシュの基準はTyler基準による）を通す。得られる粉末180mgをはかり分け、ゼラチンカプセル（No.3）に充填し、カプセル剤を調製する。

（2）錠剤

化合物A	10 mg
ラクトース	85 mg
コーン・スターチ	34 mg
微結晶セルロース	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
合計	150 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、各150mg重量の錠剤に圧縮成型する。必要ならば、これらの錠剤は糖またはフィルムで被覆してもよい。

（3）顆粒剤

化合物A	10 mg
ラクトース	839 mg
コーン・スターチ	150 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1 mg
合計	1000 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、純水で湿らし、バスケット式顆粒化機で顆粒化し、乾燥して顆粒剤を得る。

【0 1 0 3】

【発明の効果】

本発明のFBPase阻害剤を含有する医薬は、糖尿病発症に対して優れた予防効果を有し、さらにメトフォルミンに見られるような副作用（乳酸値の上昇、消化器

症状等)がないことから、安全で長期間容易に継続できる糖尿病発症予防薬として有用である。

【 0 1 0 4 】

また、本発明のFBPase阻害剤を含有する医薬は、糖尿病へと進行する過程において広く見られるIGTの治療及び／又は予防にも有用である。

さらに、高脂血症の指標の一つである、血漿中トリグリセリドの上昇を阻止することから、高脂血症（主な症状としては例えば、高中性脂肪血症や高コレステロール血症など。）がリスクファクターである疾患（例えば、大血管障害など）の予防薬としても有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

安全で長期間容易に継続できる糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、動脈硬化症、大血管障害等の予防薬及びIGTの治療薬としてFBPase阻害剤を含有する薬剤を提供すること。

【解決手段】

F B P a s e 阻害剤を有効成分として含有する医薬。

【選択図】

なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 6 6 8 4 4
受付番号	5 0 2 0 1 9 1 9 0 7 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 1 2 月 1 9 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成14年12月18日

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 6 6 8 4 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 8 5 6]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 5 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号
氏 名	三共株式会社